Istituto Anatomo-patologico dell'Ospitale Civile di Venezia
diretto dal D.r G. JONA

Sulle alterazioni del pancreas e della milza nella cirrosi epatica

Ricerche del Dott. A. M. LUZZATTO

docente di patologia medica nella R. Università di Padova
Medico primario dell'Ospedale di Ferrara

Estratto dal Periodico *Rivista Veneta di Scienze Mediche*
Fascicolo VI - 30 Settembre 1907

VENEZIA
TIPOGRAFIA EDITRICE DI M. S. FRA COMPOSITORI TIPOGRAFI
1907

Istituto Anatomo-patologico dell' Ospitale Civile di Venezia
diretto dal D.r G. JONA

Sulle alterazioni del pancreas e della milza nella cirrosi epatica

Ricerche del Dott. A. M. LUZZATTO
docente di patologia medica nella R. Università di Padova
Medico primario dell' Ospedale di Ferrara

Estratto dal Periodico *Rivista Veneta di Scienze Mediche*
Fascicolo VI - 30 Settembre 1907

VENEZIA
TIPOGRAFIA EDITRICE DI M. S. FRA COMPOSITORI TIPOGRAFI
1907

Un primo accenno a lesioni del pancreas in individui affetti da cirrosi epatica si ha in alcuni lavori di *Friedreich*, di *Chvostek*, di *Hansemann*, *di Rodionow*, (1) i quali riscontrarono un indurimento più o meno notevole dell' organo. Più tardi (1897) *Klippel* (2) osservò un caso di cirrosi epatica anulare, a decorso rapido in cui l' esame istologico del pancreas dimostrò una sclerosi relativamente più pronunciata di quella del fegato. *Kasahara* (3) (1896) su 6 casi di epatite interstiziale notò due volte proliferazione forte, due volte scarsa, due volte nulla del connettivo interstiziale; l'aumento concerneva da prima il connettivo perilobulare, poi l'endobulare ed era inegualmente distribuito. *Pusinelli* (4) (1896) descrive un caso di cirrosi epatica con atrofia del pancreas determinata da aumento del connettivo interstiziale e riduzione del parenchima secernente. *Kretz* (5) (1896) trovò in 2 casi di cirrosi complicata da diabete il pancreas piccolo, duro, pigmentato, coi lobuli divisi gli uni dagli altri per mezzo di grossi tratti di connettivo adiposo.

Dieckhoff (2) (1895), trovò lesioni sclerotiche del pancreas in varii casi di cirrosi epatica; *Wille* (7) (1897) vide pure cospicua sclerosi del pancreas, perilobulare ed interacinosa in un caso di cirrosi complicata da diabete. Invece *Nau-*

nyn (8) (1898) non trovò alterazioni o solo qualche focolaio d'infiltrazione parvicellulare in varii casi di cirrosi epatica associata a diabete; lesioni pancreatiche furono constatate da *Guillain* (9) (1900) e da *Borst* (10) (1902). Questi in un caso in cui vi erano pure cirrosi e degenerazione carcinomatosa del fegato, trovò che il pancreas aveva conservato la sua forma normale, ma era molto ingrandito e molto duro ed aveva un colore tra il rugginoso ed il bruno nerastro. L'ingrandimento dell'organo era dato da ipertrofia ed iperplasia diffusa del parenchima e da un aumento colossale del tessuto di sostegno. Il connettivo intensamente pigmentato attraversava tutto l'organo e lo divideva in grosse isole e granuli. Entro a questi si vedevano nelle isole di parenchima processi di ipertrofia e neoformazione tipica di acini ghiandolari con membrana propria e cellule cilindriche contenenti granuli di zimogeno. In altri punti il connettivo neoformato penetrava nel parenchima iperplastico e ne rompeva la regolare distribuzione; venivano così a formarsi dei cumuli di cellule piccole, ammassate senza regola (*lose zusammengeworfen*), polimorfe, con granuli di zimogeno e piccoli nuclei rotondi. Nei tratti con processo cirrotico più antico si trovavano nel connettivo solo questi cumuli irregolari di epitelio; in essi comparivano a poco poco degenerazione grassa ed infiltrazione pigmentaria degli epitelii e finalmente dissoluzione completa. Si aveva così un quadro analogo a quello della *cirrhosis hepatis carcinomatosa*, senza però che si potesse veramente parlare di carcinoma.

Il primo lavoro sistematico sulle lesioni del pancreas nella cirrosi epatica è quello di *Steinhaus* (11) compiuto sotto la guida di Minkowski. Quest'autore ha studiato il pancreas in 12 casi di cirrosi epatica; in uno di essi la cirrosi era complicata da un adenocarcinoma, in un altro si trattava di una cirrosi sifilitica. In tutte le osservazioni (eccettochè in una in cui si trattava di una cirrosi di Laennec tipica) vi era una proliferazione evidente, d'indole infiammatoria del tessuto interstiziale, proliferazione che aveva parecchi punti di contatto con quella del fegato. Si aveva così una cirrosi parte semplicemente perilobulare, parte perilobulare e periacinosa,

che nei gradi più avanzati si associava a notevole scomparsa di parenchima; v'erano anche focolai d'infiltrazione parvicellulare e proliferazione dei capillari sanguigni e dei dotti escretori; invece le isole di Langerhans erano intatte in 11 casi su 12. L'A. tende poi a mettere in rapporto tali alterazioni del pancreas col diabete e, più precisamente, ritiene che i casi di cirrosi associata a vero diabete, con o senza emocromatosi, si debbano attribuire non alle lesioni del fegato, ma a quelle del pancreas, mentre la glicosuria alimentare dei cirrotici deve pure molto probabilmente venir riferita a lesioni del pancreas. I casi di cirrosi senza diabete si spiegano poi ammettendo che in essi permanga sufficente quantità di tessuto pancreatico funzionante.

Nel 1903 uscirono numerosi lavori sulle lesioni del pancreas nella cirrosi epatica. *Klippel* e *Lefas*, (12) studiarono quest'organo in 8 casi di cirrosi volgare. Macroscopicamente non rilevarono lesioni costanti; istologicamente constatarono anch'essi un'iperplasia del connettivo che poteva essere perilobulare, intralobulare o periacinosa; parve più frequente la sclerosi intralobulare frammentante per lo più combinata colla sclerosi peri o monoacinosa, che in quest'ultimo caso può anche essere costituita da tessuto connettivo denso. La sclerosi partiva sopra tutto ed inizialmente intorno ai dotti escretori i quali presentavano anche talora un certo grado di proliferazione con degenerazione del loro epitelio; era invece raro di riscontrare gravi lesioni vasali. Le isole di Langerhans resistevano alla sclerosi più degli acini ghiandolari, talvolta presentavano solo un allargamento delle loro trabecole. Quanto alle cellule del parenchima, esse presentavano in primo luogo dell'ipertrofia degli acini, evidente specialmente nella sclerosi monoacinosa; il nucleo ed il protoplasma apparivano più voluminosi e meglio colorati. Era pure frequente il disorientamento delle cellule di alcuni acini i quali ne erano addirittura sconvolti; questa lesione si distribuiva sotto forma di striscie e di interi territorii nel qual caso le cellule erano spesso necrotiche; a parte così gravi lesioni era facile la infiltrazione grassa delle cellule ben conservate. Non è facile stabilire un parallelismo tra le lesioni del fegato e quelle del

pancreas; per lo più il primo è più fortemente colpito, in certi casi si ha il fatto inverso, in altri ancora la lesione sembra uguale in ambedue gli organi; in tutti i casi, anche quando il connettivo epatico assume i caratteri d'un tessuto semiadulto, il connettivo del pancreas ha i caratteri d'un tessuto adulto, povero di nuclei. Quanto alla patogenesi di queste lesioni gli A. A. le attribuiscono tutte ad una causa comune e ritengono che il fegato non sia che partecipe d'una lesione che colpisce primitivamente e simultaneamente anche le ghiandole gastrointestinali, la milza ed il pancreas.

D'Amato (13) studiò 6 casi di cirrosi epatica volgare trovando nel pancreas le seguenti lesioni: aumento costante del connettivo interstiziale e specialmente del perilobulare; tale aumento non era accentuato allo stesso modo in tutti i casi; qualche volta era discretamente diffuso ed allora invadeva l'interno dei lobuli fino a diventare monoacinoso, mentre in qualche altro caso era quasi esclusivamente perilobulare. Questo connettivo ora era giovane ed abbondantemente fornito di nuclei, ora aveva l'aspetto d'nn connettivo adulto; in nessun caso la proliferazione connettiva raggiungeva un grado molto cospicuo. Le isole erano spesso tratte in compartecipazione dal processo morboso, però le loro alterazioni non erano mai molto profonde. La più frequente consisteva nell'allargamento delle filiere epiteliali, qualche volta tale che pochi elementi restavano nell'isolotto; qualche volta invece le isole erano circondate da uno strato molto spesso di connettivo. I vasi erano talvolta normali, talvolta invece mostravano infiltrazione parvicellulare dell'intima (?) ed attorno ai vasa vasorum. In alcuni casi si trovarono pure forte iperemia da stasi, infarti emorragici più o meno grandi, necrosi diffusa; in un caso la necrosi andava molto al di là dei focolai emorragici ed era difficile decidere se essa fosse in rapporto coll'emorragia o con altri fattori (autodigestione, infezione acutissima). La degenerazione grassa non era costante, ma abbastanza frequente sotto la forma di degenerazione granulo-adiposa delle cellule ghiandolari e di grosse goccie di grasso nel connettivo nei casi in cui esistevano vaste necrosi. Secondo l'A. le alterazioni infiammatorie del pancreas non

sono solo l'effetto della stasi cronica, ma probabilmente sono dovute alla stessa causa che produce la cirrosi epatica, mentre non è impossibile che gli infarti emorragici e la necrosi del pancreas abbiano un' influenza malefica sul decorso della cirrosi. Quanto ai rapporti tra cirrosi e diabete, il D'Amato si associa alle idee di Steinhaus.

Pirone (14) studiò due casi di cirrosi epatica e trovò in ambedue proliferazione del connettivo peri- ed intralobulare con neoformazione di fibre elastiche, connettivo ora adulto, ora ricco di vasi neoformati e di focolai d' infiltrazione embrionaria. La neoformazione connettiva era talvolta perivasale, talvolta si svolgeva attorno ai dotti escretori; si notavano inoltre piccoli focolai emorragici e qualche lesione a carattere sclerotico delle isole di Langerhans. L'A. notò pure un certo parallelismo nell' intensità delle lesioni tra il pancreas ed il fegato.

Ghedini (15) avendo studiato il pancreas in molte forme morbose trovò che l' infiammazione interstiziale iperplastica appartiene solo alla cirrosi epatica (9 casi) ed alla enterite e colite croniche (7 casi). Tra le due categorie non osservò differenze sostanziali salvo la tendenza del connettivo a raggiungere gradi minori d' iperplasia ed a disporsi attorno alle cellule nelle enteriti. L' A. ritiene che la cirrosi del pancreas, pur riconoscendo la stessa origine dell' epatica, ne sia però indipendente, e ce lo dimostrano l'assenza di un rapporto di gravità ed estensione tra i due processi quando siano concomitanti e la sua frequenza nei casi di enterite cronica senza compartecipazione del fegato. La concomitanza dei due processi si spiega coll' analogia della causa, che sarebbe verosimilmente intestinale.

Bleichröder (16) esaminò istologicamenre il pancreas in 9 casi di cirrosi epatica; in due di essi trovò del pigmento, in nessuno potè constatare una pancreatite interstiziale; egli osserva poi che il connettivo è abbondante anche nel pancreas normale e che, come nelle ghiandole salivari, vi si possono trovare dei cumuli di cellule linfoidi; non trovò nemmeno lesioni delle isole di Langerhans e perciò non crede si

debbano porre in rapporto col pancreas eventuali disturbi nel ricambio degli idrati di carbonio nel corso della cirrosi.

Finalmente, secondo alcune recenti osservazioni di *Carnot* ed *Amet* (17) gli isolotti di Langerhans sarebbero spesso ipertrofici nelle cirrosi alcooliche, tanto che arriverebbero a contenere 200-500-1500 nuclei, mentre di norma in media non superano i 125. Questi autori osservarono anche un aumento del numero degli isolotti e del peso dell' organo (fino a 130 gr.). L' ipertrofia degli isolotti fu trovata anche in intossicazioni sperimentali, da alcool, da arsenico, da piombo e da morfina.

Per quanto riguarda le alterazioni della milza nella cirrosi epatica, credo di poter fare a meno di riassumere la letteratura meno recente in proposito, inquantochè ciò è già stato fatto in un lavoro dell' *Azzurrini* (18) uscito dalla scuola del prof. Banti. Mi limiterò a dire, sulla guida di quanto è riassunto in questa memoria, che per molti autori il tumore splenico nella cirrosi epatica va attribuito solo ad un fattore meccanico e cioè alla stasi. (*Andral*, *Rokitanski*, *Orth*, *Strümpell*, *Birch-Hirschfeld*, *Billroth*, *Nikolaides*, *Sokoloff*, *Banti*). Altri credono invece che questa tumefazione della milza dipenda da processi irritativi. Essi si fondano sul fatto che il tumore splenico può esistere malgrado la mancanza dell' ascite e di altri fenomeni attribuibili a stasi sanguigna ed attribuiscono il tumore splenico a fatti sclerotici o ad un'iperplasia iniziale della polpa (*Oestreich*) (19) dovuta all' azione delle stesse cause che hanno prodotto la cirrosi epatica (*Ziegler*, *Weber*, *Chauffard*, *Cornil* e *Ranvier*); altri infine (*Von Jürgensen*, *Liebermeister*, *Senator*) attribuiscono una parte alla stasi ed una ai processi irritativi sopraccennati. Degli autori più recenti è favorevole al concetto della stasi il *Sieveking* (20). Non fui nemmeno io in caso di procurarmi la tesi di *Zimmermann* citata dall' Azzurrini, nè quella di *Hermann* (München 1901) citata dal Bleichröder.

L' Azzurrini esaminò la milza in 20 casi di cirrosi alcoolica, tanto incipiente, quanto più o meno avanzata; in uno solo dei casi non esisteva ascite. Trovò in un primo periodo

dilatazione considerevole dei vasi venosi della polpa splenica e dei capillari della zona periferica dei follicoli; questi vasi erano tutti pieni di sangue, talora anche di emazie in via di distruzione; nelle cellule dei follicoli e della polpa vi erano lesioni degenerative (degenerazione torbido-grassa) non molto intense. In un secondo stadio la dilatazione vasale si faceva più imponente e così pure l'emolisi e le lesioni delle cellule della polpa (necrosi jalina). In un terzo stadio persistono, talora anche più intensi, i fatti di dilatazione vasale; con necrosi delle cellule della polpa e dei follicoli, che insieme a pigmento ematico circondano a guisa di manicotto i filamenti del reticolo. Si ispessiscono la capsula splenica ed i sepimenti che ne derivano; le arterie rimangono integre, purchè non vi sia arterosclerosi concomitante; non subiscono invece alterazioni apprezzabili i filamenti del reticolo, tanto della polpa, quanto dei follicoli; solo talora subiscono un ingrossamento apparente, sia perchè si addossano l'uno all'altro, sia perchè sono avvolti dal detrito proveniente dalla distruzione delle cellule. Si tratta dunque di fatti i quali o direttamente od indirettamente dipendono tutti dalla stasi sanguigna e che si verificano (eccettochè nella vicinanza immediata della capsula) anche in quei casi in cui la capsula era molto spessa e la milza diminuita di volume. Abbiamo dunque a che fare con lesioni essenzialmente differenti da quelle che si riscontrano nel morbo di Banti in cui le alterazioni primitive sono follicolari e si ha un ispessimento cospicuo del reticolo splenico.

Queste idee sostenute poi dal Banti e nel suo trattato ed in una comunicazione al Congresso dei patologi italiani del 1905 (21) provocarono alcune obbiezioni da parte del *Foà* e del *Marchiafava*. Il primo osservò che pur ammettendo possibile la teoria del Banti, non si pòteva rigettare l'ipotesi che la milza ed il fegato fossero entrambi colpiti da un unico agente, originatosi da un focolaio comune (p. es. il tubo digestivo). Infatti se il Mallory ha provato sperimentalmente che si possono propagare al fegato lesioni prodotte nella milza, il Foà avrebbe osservato invece la propagazione di lesioni epatiche alla milza, non viceversa. Oltre a ciò la milza dei cirrotici non si potrebbe confondere con una milza da stasi,

giacchè nella cirrosi si tratta di un fatto irritativo e queste milze si differenziano tanto dalle cardiache, quanto da quelle della malattia di Banti. Anche *Marchiafava* non può ammettere che il tumore splenico della cirrosi sia unicamente effetto della stasi sanguigna, giacchè esso è molle. con la polpa diffluente, tutto diverso dal tumore splenico da stasi; della stessa opinione si dimostrò anche *Bonome.*

Bleichröder (22) vuole nettamente distinte la milza cardiaca e quella da cirrosi epatica, anche per i caratteri macroscopici. Infatti la prima è dura, d' un color rosso azzurro, la seconda più molle, grigiastra e più grande; anche il peso specifico della milza cirrotica sarebbe più alto di quello della milza cardiaca. Le alterazioni microscopiche dell' organo erano invece meno evidenti; l' A non potè constatare un aumento delle cellule spleniche nell' unità di superficie; notò invece nelle milze cirrotiche molto pigmento ematico (evidentemente segno di emolisi) alcune grandi cellule analoghe a quelle di Türck, talvolta elementi midollari e grande ricchezza di linfociti in alcune delle vene spleniche.

Come risulta chiaramente da questa rassegna della bibliografia, gli autori non sono affatto concordi nè per quel che riguarda le alterazioni del pancreas, nè tanto meno rispetto alle lesioni della milza nella cirrosi epatica.

Quanto al pancreas meraviglia ad esempio che mentre la massima parte di quelli che se ne sono occupati, ha constatato l'esistenza di una sclerosi più o meno avanzata, altri invece (Bleichröder, Naunyn) pur utilizzando un materiale abbastanza ampio, non ne abbia trovato alcuna traccia; meraviglia pure che quasi nessuno, a quanto io so, abbia ricercato se tale sclerosi si presentasse con una certa frequenza anche in altre affezioni epatiche, o non, diverse dalla cirrosi. Le ricerche già citate nel Ghedini sono certo di tale natura da incoraggiare a nuove indagini di controllo in questa direzione. Così pure i dati che riguardano il rapporto tra l'intensità delle lesioni epatiche e quella delle pancreatiche sono ancora (a detta di tutti quelli che se ne sono occupati) tanto incerti da render desiderabile un nuovo controllo eseguito

sopra un largo materiale e tenendo conto di tutti i fattori che possono o potrebbero esser causa d'errore. Ci manca altresì ogni notizia (salvo qualche fuggevole accenno del D'Amato) sui rapporti fra il decorso della malattia e le lesioni del pancreas, sui rapporti reciproci tra lesioni pancreatiche epatiche e spleniche, sul peso rispettivo di questi tre organi in rapporto alle lesioni istologiche in essi riscontrate. Anche alcuni particolari come quelli che riguardano la struttura del connettivo neoformato, i punti da cui tale neoformazione sembra partire (se dai vasi o dai dotti escretori), lo sviluppo delle fibre elastiche, meritano di esser presi in nuova considerazione. Dobbiamo inoltre osservare che mentre tutti si sono occupati moltissimo del connettivo interstiziale, sono state invece pochissimo studiate le alterazioni del parenchima secernente, che pure avrebbero dovuto avere molto maggior importanza ove si consideri che la neoformazione connettiva solo eccezionalmente poteva dirsi così cospicua da distruggere buona parte del parenchima e che da tutti furono trovate o intatte o pochissimo lese le isole di Langerhans. Nè si deve credere che a tali lesioni del parenchima non si sia accennato perchè esse sono completamente assenti; infatti Klippel e Lefas accennano ad ipertrofia e disorientamento degli acini, d'alterazioni analoghe parla anche Borst, d'Amato insiste molto ragionevolmente sulla possibile importanza delle lesioni emorragiche e necrotiche; finalmente per la grande importanza che potrebbe avere, abbisogna di un serio controllo anche la nozione dell' ipertrofia delle isole, descritta da Carnot ed Amet.

Quanto alla milza, oltre alle questioni già accennate sui rapporti fra le lesioni grossolane e minute dei tre visceri, è, come risulta anche dalla recentissima discussione al Congresso di Roma, sempre controversa la questione se il tumore splenico della cirrosi non complicata sia semplicemente congestivo e spodogeno, come vuole la scuola anatomo-patologica fiorentina o se vi abbiano parte, come altri vogliono, anche fatti di proliferazione della polpa o di sclerosi del reticolo e dei follicoli.

Spinto allo studio di tali questioni da un reperto quasi completamente nuovo avuto nel pancreas di due cirrotici e già illustrato in una comunicazione preventiva (23) ho esaminato nel corso di tre anni il fegato ed il pancreas e, quasi sempre, anche la milza in 46 casi di cirrosi epatica. Non mi sono limitato alle cirrosi avanzate e conclamate, ma (pur tenendo conto delle lesioni degli altri organi) ho studiato anche quelle forme incipienti o più o meno leggere di cirrosi che non si accompagnano ad ascite e che costituiscono assai spesso un semplice reperto di autopsia. Mi è parso infatti che in patologia umana solo questo potesse essere un metodo adatto a constatare quali fossero le lesioni primitive e quali le secondarie, che cosa dovesse attribuirsi realmente alla cirrosi e che cosa ad altre circostanze, più o meno contingenti; finalmente mi sembrò che solo in tal modo potesse tentarsi di risolvere l'intricata questione se le lesioni pancreatiche e spleniche sieno per ragioni meccaniche o tossiche secondarie a quelle del fegato o se tutte e tre, come da parecchi si è sostenuto, non sieno che la conseguenza d'una causa comune.

Del resto le mie ricerche furono eseguite coi metodi più comuni d'indagine istologica; per ogni caso furono sempre esaminati (sopratutto per quel che riguarda il pancreas) vari pezzi di ogni singolo organo; questi, raccolti quanto più freschi mi fu possibile, furono fissati in alcool, formalina, liquido di Zenker, talvolta anche liquido di Flemming, inclusi in paraffina e colorati in carmino alluminoso, emallume-eosina, metodi di Van Gieson e di Unna-Pappenheim, metodo di Weigert per le fibre elastiche. Ottenni i migliori risultati, sopra tutto per quel che riguarda il pancreas, dalla fissazione in Zenker e dalla colorazione col Van Gieson; talora anche da quella coll' Unna-Pappenheim.

Debbo aggiungere poi che, a scopo di controllo, ho studiato anche un buon numero di pancreas tolti ad individui di età varia e morti per le più diverse affezioni, rivolgendo com' era ben naturale, la mia attenzione soprattutto ai casi in cui esistevano affezioni epatiche differenti dalla cirrosi.

Espongo qui sistematicamente i risultati ottenuti riser-

vandomi di venire poi a qualche conclusione più generale.

A. Lesioni del pancreas

Connettivo. — L'aumento patologico del connettivo interstiziale era presente in 41 casi su 45 ossia nella fortissima proporzione del 91.11 0/0.

Tale aumento però poteva dirsi intenso solo in 4 casi (8,88 0/0), leggero in 20 (44,44 0/0), modico in 17 (37,77 per cento).

Devo quindi ritenere anch' io colla maggioranza degli autori che nella massima parte dei casi di cirrosi epatica si abbia una sclerosi del pancreas più o meno cospicua. Non posso invece sottoscrivere all'opinione già citata di Bleichroeder secondo la quale tale sclerosi sarebbe simulata dall'abbondante sviluppo del connettivo che si osserva anche normalmente nel pancreas; infatti in tutti i miei casi l' aumento del tessuto interstiziale non era uniforme, come si sarebbe dovuto avere data l' ipotesi dell'autore tedesco, ma si vedeva solo sparso incompletamente quà e là attorno ai lobuli ed agli acini, dissociando quest' ultimi solo in certi punti del lobulo; oltre a ciò bastava il confronto con quei pochi casi in cui mancava tale lesione per farcene ammettere l'esistenza negli altri. Quanto al rapporto fra il grado di sviluppo della cirrosi e quello delle lesioni pancreatiche, io posso fornire i dati seguenti:

Su 21 casi di cirrosi avanzata con ascite la sclerosi pancreatica era assente in 1 (4,71 0/0) leggera in 6 (28,57 0/0), modica in 11 (52,38 0/0), intensa in 3 (14.28 0/0). Invece su 21 casi di cirrosi leggera, la sclerosi pancreatica era assente in 3 (14,28 0/0), leggera in 13 (61,90 0/0), modica in 4 (19 0/0) intensa in 1 (4,71). E' poi a notarsi come in quest' ultimo caso non si potesse parlare precisamente di una vera sclerosi perchè una buona parte dell'aumento di connettivo era data da un tessuto ricco di adipe, forse più in rapporto con un'atrofia senile che non colla cirrosi epatica. Esiste dunque nell'assieme dei casi una certa relazione nell' intensità del

processo cirrotico tra fegato e pancreas, senza però che si possa stabilire un parallelismo costante, caso per caso. Questo fatto deve verosimilmente essere interpretato ammettendo che la cirrosi epatica possa non essere il solo fattore della sclerosi pancreatica, ma che vi possano contribuire anche altre cause, ora presenti ed ora assenti. E ne abbiamo una riprova nel fatto che su 26 pancreas di individui affetti da malattie diverse dalla cirrosi, con o senza compartecipazione del fegato, si aveva aumento del connettivo interstiziale in 22 (84,6 0/0); si tratta dunque certamente d' una lesione tutt'altro che specifica della cirrosi epatica, che può riconoscere origini molto svariate e che perciò deve essere interpretata con molte riserve, specie per quel che riguarda i suoi rapporti colla cirrosi.

Debbo poi aggiungere che per quanto in alcuni punti la sclerosi fosse così spiccata da rompere e disorientare la compagine normale dell' acino, pure anche nei casi più avanzati, il processo cirrotico, per sviluppo di connettivo adulto, per estensione dei fatti infiammatorii, pel grado di distruzione del parenchima, era ben lungi dall'accostarsi all' intensità di queste lesioni quale molto spesso si riscontra nel pancreas diabetico od in quello cirrotico per altra causa, quale io ho per esempio riscontrato in un caso di ulcera gastrica. Così pure, malgrado che in certi punti, come vedremo meglio in seguito a proposito delle lesioni parenchimatose, il disorientamento in certi punti fosse estremo, non ho mai potuto vedere, almeno su di un' estensione un po' larga, quella sclerosi monocellulare che secondo *Lemoine* e *Lannois* (24) e, più recentemente, *Gellé* (25) sarebbe caratteristica del diabete.

Per quel che riguarda la struttura e la disposizione del connettivo neoformato debbo notare che si trattava quasi sempre di un connettivo molto lasso, a fibrille sottili, non molto dense; solo assai di rado i suoi fasci si facevano un poco più grossi. Questo tessuto era estremamente povero di focolai d' infiltrazione parvicellulare che ho trovato solo 4 volte su 38 casi in cui esisteva aumento del connettivo; anche allora essi erano molto piccoli e scarsi e per lo più disseminati nel tessuto adiposo peripancreatico. Quasi costan-

temente il connettivo che circonda i dotti escretori di medio e piccolo calibro appariva nettamente essere il punto di partenza del processo sclerotico; rari invece i fatti di sclerosi perivasale e quelli in cui l'ingrossamento del tessuto interstiziale non aveva un punto di partenza ben precisabile. Tutti questi fatti dimostrano che si tratta assai più di un semplice processo irritativo cronico che non d'un vero processo infiammatorio, quale è stato descritto da varii autori. Non mi sento poi autorizzato a formulare nessuna ipotesi in base alla constatazione che l'aumento del connettivo seguiva sempre i dotti escretori (sclerosi ascendente?). Farò poi notare che lesioni assolutamente analoghe si trovano nei pancreas di individui non cirrotici, eccettochè nella sclerosi diabetica e in un caso in cui essa era secondaria ad ulcera gastrica ed in cui vidi larghi tratti sclerotici e focolai abbondanti d'infiltrazione embrionaria.

Le fibre elastiche erano poco sviluppate; seguivano l'aumento del connettivo, ma il loro numero era considerevolmente inferiore a quello delle fibrille connettive neoformate; oltre a ciò esse si limitavano a circondare i dotti escretori, non si spingevano tra acino ed acino; era singolare il contrasto fra questa neoformazione debolissima di elementi elastici e l'intensità che il medesimo processo raggiungeva nel fegato.

Nella massima parte dei casi (24 su 37) l'aumento del connettivo era tanto perilobulare, quanto periacinoso, più di rado solo peri od intralobulare. Non ho potuto constatare alcun rapporto tra queste varietà del connettivo pancreatico e il grado del processo cirrotico nel fegato.

Acini ghiandolari. — Il parenchima del pancreas presentava lesioni di carattere regressivo ed altre di carattere progressivo.

Per quel che riguarda le prime io ommetto di parlare della degenerazione o, meglio dell'infiltrazione grassa delle cellule pancreatiche che spesso ho visto anche in elementi assai ben conservati, perchè si sa ormai che questo è, almeno fino ad un certo punto, un fenomeno fisiologico per la ghian-

dola pancreatica (*Stangl* (26), *Marchioni-Daddi* (27), *Lagues-se* (28)).

Ho trovato poi in molti casi la presenza di aree necrotiche delle dimensioni e dell'estensione più varie. Non credo di dover attribuire veruna importanza a quelle che erano poco estese, poichè si sà dalle ricerche di Chiari che (probabilmente per fatti d'autodigestione) esse si trovano con grande frequenza in tutti i pancreas. Sono invece assai più difficili da interpretare quei casi in cui su tutto il pancreas si hanno fatti di necrosi diffusa, le cellule sono tutte prive di nucleo, spesso ridotte ad ammassi informi di sostanza granulosa, talora così labili da scomparire in parte per le stesse manovre di preparazione; qualche volta il connetfivo stesso presenta lesioni degenerative, giacchè, come suole avvenire nei casi di grave proteolisi (p. es. nell' atrofia giallo acuta del fegato) le sue fibrille si mostrano sottili, frammentate, sparse di goccie del medesimo colore delle fibrille. Di fronte a questi fatti bisogna chiedersi se la necrosi del pancreas abbia preceduto la morte, o se si tratti di autodigestione cadaverica. La questione non è facile a risolvere; però se noi consideriamo che in parecchi di questi casi la putrefazione non era molto avanzata perchè gli altri organi si coloravano benissimo, che spesso la necrosi era preceduta da speciali alterazioni della disposizione degli elementi sulle quali ritornerò più avanti, non è illogico pensare che in questi casi, anche durante la vita, vi siano stati, se non altro, od un principio di necrosi o particolari lesioni atte a favorire una rapida autodigestione post mortem. Resta infine a sapersi se queste alterazioni della ghiandola pancreatica possano almeno aver avuto una parte nello stabilirsi dei gravi fenomeni che per lo più chiudono la scena della cirrosi (ittero grave, delirio, emorragie). E' un fatto che in parecchi dei miei casi questi gravi sintomi terminali coincisero con un' estesa necrosi del pancreas, ma le mie osservazioni in proposito sono troppo scarse perchè io possa permettermi di trarne qualche conseguenza.

Più di rado ho visto fatti di atrofia del parenchima. Essa si presentava sotto due forme; talora (come spesso av-

viene specialmente nell' atrofia senile) i nuclei si mostravano bene colorati ma il protoplasma appariva piccolo, poco colorabile, per cui i nuclei si addossavano fittamente l'un l'altro; altre volte invece in molti acini gli elementi apparivano sottili, atrofici, appiattiti, simili agli epiteli dei dotti escretori per la presenza di un blocchetto di sostanza jalina nel lume dell'acino stesso.

Quanto ai fenomeni progressivi che ho visto spesso nel pancreas dei cirrotici, credo opportuno di darne una descrizione particolareggiata e di discuterne un po' a lungo l'origine ed il significato, perchè si tratta di fatti non completamente nuovi, ma sui quali, malgrado la loro importanza, si è pochissimo rivolta l'attenzione degli osservatori.

La lesione che intendo descrivere assume forme un poco svariate le quali però si possono tutte e senza sforzo ricondurre all'una od all'altra delle seguenti :

In un primo stadio (V. fig. 3) si nota che le cellule centroacinose (bene distinguibili sopra tutto nei preparati all' Unna-Pappenheim per il pallore o, addirittura, per la mancanza di colorazione del protoplasma) si fanno più evidenti, più numerose, talora con doppio nucleo, si allargano e spostano così le cellule secernenti le quali si addossano (pur mantenendo i loro caratteri specifici) al sepimento connettivo che limita l'acino; questo, per tali fatti appare sensibilemente aumentato di volume, con dilatazione del connettivo circostante. In un secondo stadio proliferano evidentemente anche le cellule secernenti giacchè esse appaiono più abbondanti delle centroacinose, pur aumentando, spesso notevolmente (circa 8-10 volte il normale), l'estensione dell'acino. Contemporaneamente l'acino stesso si disorienta, perde cioè la sua disposizione normale; infatti, mentre di norma è sempre dimostrabile un lume centrale, negli acini così trasformati questo va ben presto perduto, dimodochè le cellule ghiandolari non sono più (come avviene fisiologicamente) disposte a raggi intorno ad un lume centrale; esse invece si dispongono senza un ordine preciso le une accanto alle altre, costituendo una specie di tubulo o di zaffo pieno (V fig. 1). Questo ha per lo più dimensioni assai superiori a quelle dell'acino normale, assume le forme

più irregolari e più svariate; qnà e là qualche cumulo cellulare è parzialmente separato dai rimanenti da sottilissimi sepimenti connettivi i quali contengono per lo più un finissimo capillare e si staccano dalla membranella congiuntiva che limita l'acino; rimane però sempre qualche tratto in cui si conserva una continuità diretta fra gli elementi epiteliali del tubulo (V. fig. 1). Le cellule periferiche di questi zaffi hanno spesso una disposizione raggiata e (come vedremo più avanti) anche una colorabilità, che ricordano molto la disposizione normale dell'acino; questa invece va completamente perduta verso il centro del tubulo pieno, ove però si può spesso ancora riconoscere chiaramente un certo numero di cellule centroacinose. Alla periferia di questi stessi tubuli si possono ancora riconoscere dei piccoli acini a struttura quasi normale che sono a contatto diretto con gli elementi disposti in modo abnorme.

In quello che direi terzo stadio della lesione, la struttura normale del pancreas va gradualmente scomparendo; mentre nel secondo stadio, all'acino normale fornito di lume, si era sostituito il tubulo pieno, qui scompare anche l'aspetto tubulare dell'organo.

Le cellule periferiche non si dispongono più radialmente e con ciò cessa anche la forma rotondeggiante dell'acino così trasformato; i sepimenti connettivi s'allargano più o meno, le cellule si dispongono da prima su due file, poi senz'ordine alcuno, ammassate le une addosso alle altre entro cavità elittiche od allungate, sicchè alla fine il tessuto ghiandolare si trasforma in una massa ove ogni struttura d'organo secernente è scomparsa; esso ricorda invece assai da vicino per la notevole predominanza delle cellule sul connettivo, per la copia degli elementi ed il disordine che li caratterizza, certi neoplasmi maligni a tipo alveolare (V. fig. 2).

Io credo si possa dimostrare con sicurezza che in questi casi si ha un aumento numerico delle cellule pancreatiche; basterebbe a provarlo il fatto che gli acini sono considerevolmente aumentati di volume senza che perciò gli elementi che li compongono si sieno allontanati gli uni dagli altri, mentre anzi si nota invece un ravvicinamento molto sensibile delle

cellule stesse; e ciò, a mio avviso, non si può spiegare che con un aumento di numero degli epitelii pancreatici. Però, a parte tali considerazioni indirette, si ha una prova indiscutibilmente positiva nel conteggio comparativo delle cellule negli acini normali ed in quelli alterati nel modo sopraddescritto. Così p. es. (cito due casi fra i varii in cui tali calcoli furono eseguiti) in una osservazione la media delle cellule per acino nei tratti normali era di 14 elementi, nei patologici di 45; in un'altra nei tratti normali si avevano (pure in media) 15 elementi per acino, nei patologici 54. Ho visto solo assai di rado (2 volte) ma in modo indiscutibile, figure cariocinetiche; erano invece assai numerose nei tratti ipertrofici, le cellule a doppio nucleo; citerò anche qui un conteggio che mi pare assai probativo: nei tratti normali si avevano in media 0,75 cellule a doppio nucleo per acino, nei tratti alterati 5 per ogni singolo acino.

Quanto alle modificazioni citologiche delle cellule pancreatiche, esse si comportavano senza regola fissa e in modo abbastanza vario. Per lo più negli acini lievemente ipertrofici si notava che le cellule marginali conservavano il loro aspetto caratteristico colla porzione centrale del protoplasma acidofila e la porzione periferica basofila; nelle cellule poste più verso il centro dell'acino il protoplasma si colorava invece uniformemente e per lo più in modo abbastanza intenso; erano poi bene conservati i granuli di zimogeno.

Altre volte invece il protoplasma di questi elementi si faceva molto più chiaro nei preparati tinti col Van Gieson, incoloro o quasi in quelli colorati colla miscela di Unna-Pappenheim, i granuli di zimogeno tendevano a sparire e non di rado, specie dove il tessuto assumeva una struttura alveolare ed il connettivo una distribuzione un poco irregolare e conteneva qualche vaso, si avevano delle figure che ricordavano assai da vicino le isole di Langerhans. Ma ritornerò più avanti su tale questione tanto importante e tanto discussa.

Non ho invece potuto vedere modificazioni nel nucleo giacchè ritengo si debba attribuire solo un significato degenerativo a qualche fatto di picnosi che ho riscontrato quà e là. Solo il nucleo delle cellule centroacinose si faceva spesso

più grande e più chiaro, mentre (nei preparati al Van Gieson) appariva un po' più esteso che di norma il loro protoplasma.

Gli acini trasformati fino ad assumere una disposizione alveolare, cadevano molto facilmente in preda alla necrosi; su larghi tratti i nuclei cellulari andavano facendosi sempre più pallidi fino a sparire del tutto; spesso, verosimilmente per un processo di proteolisi, le cellule necrotiche venivano a scomparire dimodochè in certi tratti gli alveoli finivano per contenere solo scarsi elementi sparsi senz'ordine nelle maglie del connettivo. Debbo anzi dire che era quasi costante la mortificazione semplice (non vidi mai alcun accenno a necrosi da coagulazione) del tessuto pancreatico così trasformato e disorientato.

La lesione sopraddescritta presentava anche alcune deviazioni dal tipo abituale. Così per esempio in qualche caso si aveva semplice disorientamento degli elementi senza che se ne potesse dimostrare con certezza l'aumento numerico. Ciò avveniva specialmente e non di rado quale inizio dei fatti di necrosi; allora le cellule pancreatiche, pur conservando intatta da principio la colorabilità del nucleo e del protoplasma, si scioglievano dalla compagine normale dell'acino e cavità di aspetto alveolare apparivano più o meno piene di epitelii desquamati, facile preda al processo necrotico. In certi tratti di mortificazione molto estesa del tessuto era molto facile vedere dei cumuli di cellule così disorientate senza che fosse possibile di precisare se avesse preceduto o no un processo di proliferazione.

In altri casi ho potuto osservare disorientamento con proliferazione scarsa o nulla ma senza traccia di necrosi; così p. es. una volta ho visto un lobulo che era quasi interamente costituito da acini piccoli, privi di lume, con cellule disposte senz'ordine, piuttosto addensate, poco o punto più numerose che di norma, con nucleo e protoplasma perfettamente colorati; l'assieme del tessuto si distingueva molto bene anche a piccolo ingrandimento dal parenchima normale e ricordava fino ad un certo punto certe formazioni adenomatose. Anche più simili agli adenomi erano certi intrecci disordinati di tu-

buli con cellule disposte semplicemente su due file, fatti che ho visto qualche volta e sempre su estensione molto limitata.

Talora infine il disorientamento era provocato dalla neoformazione connettiva che quando era abbastanza intensa, penetrava irregolarmente tra acino ed acino, dividendone taluni, riunendone altri in gruppi più o meno estesi. Questi fatti associati alla proliferazione ed al disorientamento facevano assumere al tessuto gli aspetti più svariati.

Le lesioni ora descritte erano distribuite con estensione e disposizione variabilissime entro la ghiandola pancreatica. Talvolta erano così estese da occupare grandissima parte dell' organo, talvolta invece si vedeva solo quà e là qualche raro acino ipertrofico e composto di cellule disposte senz' ordine. I fatti necrotici erano molto rari ove le alterazioni si mostravano scarse ed incipienti, frequenti, anzi pressochè costanti, ove esse erano avanzate, sopra tutto dove avevano raggiunto lo stadio a struttura alveolare. Non ho mai potuto riscontrare alcun rapporto tra la disposizione delle lesioni e determinati territorii vascolari o di dotti escretori. Non vidi nemmeno una relazione costante col processo di sclerosi quantunque in genere i fatti di proliferazione e di disorientamento fossero più frequenti ove più scarso era l' ispessimento del connettivo interstiziale; però abbiamo già visto più sopra che in certi casi essi non mancavano nemmeno dove la sclerosi avea raggiunto una certa intensità.

Accennerò solo brevemente ad alcuni fatti neoformativi che mi sembrano di molto minore importanza. Così in due casi ho osservato (come non di rado si vede nelle sclerosi pancreatiche) una certa neoformazione di dotti escretori; in altri due attorno ad un grosso dotto escretore vi era qualche cumulo di elementi fittamente addensati e con cellule di aspetto analogo a quelle degli acini.

Le modificazioni del tessuto pancreatico che ora ho descritto, non sono certo completamente nuove, nè, data la loro frequenza, era possibile che fossero sfuggite a parecchi dei numerosi osservatori che si sono occupati dell' istologia di quest' organo; non mi consta però e ciò risulterà chiara-

mente dalle notizie bibliografiche che sto per esporre, che nessuno se ne sia occupato con una certa ampiezza usufruendo di un largo materiale e cercando di non limitarsi a delle constatazioni frammentarie, ma di giungere ad un concetto sintetico.

Una delle descrizioni relativamente le più complete è quella data da *Klippel* (20) a proposito del pancreas infettivo, accompagnato o no da sclerosi; egli parla p. es. di una *evoluzione acinosa ipertrofica*; negli acini così modificati le cellule acquistano una chiarezza che non hanno mai in condizioni normali; aumenta tanto il volume del protoplasma quanto quello del nucleo ed essi si colorano ambedue intensamente; le cellule di questi acini sono spesso separate le une dalle altre, benchè la loro disposizione non sia punto alterata; sono molto bene visibili gli spazii intercellulari; il lume dell' acino resta inalterato, le cellule centroacinose non partecipano al processo ipertrofico. Solo di raro questo processo conduce al disorientamento completo delle cellule pancreatiche che riempiono disordinatamente lo spazio destinato all' acino. Questa lesione (più facile nelle forme parenchimatose) si fa in vasti territorii che sulle sezioni istologiche hanno la forma di zone irregolari o di lunghe file d' acini degenerati; in questi lobuli l' aspetto normale dell' organo è completamente scomparso; le cellule disorientate sono sempre profondamente alterate con protoplasma pallido, nuclei poco colorati od invisibili. Questa necrosi avrebbe poi la stessa distribuzione della sclerosi, dimodochè viene naturale l' ipotesi che questa lesione non sia se non la conseguenza dell'altra. Gli acini che presentano i caratteri dell' ipertrofia, accompagnano costantemente la sclerosi e la distruzione di una parte della ghiandola, il che fa naturalmente pensare ad un processo d' ipertrofia compensativa.

Come abbiamo già visto lesioni analoghe furono riscontrate dallo stesso autore nella cirrosi epatica. Ho pure già accennato al reperto di Borst in un cancro cirrosi del fegato, reperto che coincide perfettamente collo stadio a tipo alveolare della lesione da me descritta.

Tiberti (30) studiando le alterazioni del pancreas del co-

niglio in seguito a legatura del dottor Wirsungiano, trovò in mezzo al connettivo iperplastico, accanto ad acini atrofici e notevolmente alterati e a dotti escretori fortemente dilatati, degli elementi cellulari disposti in guisa da costituire degli ammassi di forma rotondeggiante. Questi elementi disposti in serie alquanto irregolari presentavano i caratteri di cellule sdifferenziate ed in alcuni di essi si vedevano figure cariocinetiche. In qualcuno di tali nidi v'era accenno a formazione di un lume. Sembra che da questi ammassi provenisse poi la rigenerazione della ghiandola.

Anche *Reitmann* (31) a proposito della rigenerazione fisiologica studiata nel pancreas normale e freschissimo di individui giustiziati, descrive degli aspetti morfologici abbastanza analoghi a quelli di cui io mi occupo. Si tratta di acini pieni, un poco più grandi che di norma con cellule parietali un poco più basse degli elementi tipici: il loro nucleo è normale, invece il protoplasma corrisponde solo alla zona esterna di una cellula funzionante normale, si colora in modo tipico coll' ematossilina ed ha struttura fibrillare. Non si notano nè zona interna, nè attitudine a fabbricare zimogeno. Tutto lo spazio interno è occupato da cellule piccole, poligonali, colorate omogeneamente in rosso nei preparati all' ematossilina-eosina, con nucleo ovale, povero di cromatina, talora retratto. In questo stadio non si può ancora dimostrare l'esistenza di un lume che si forma solo più tardi per necrosi ed espulsione di queste cellule. Si trovano poi tutte le forme di passaggio tra questi acini e quelli d' aspetto tipico. Il Reitmann ne conclude che il pancreas normale presenta un processo di rinnovazione continua; egli descrive pure un processo analogo in condizioni patologiche (come p. es. nel diabete). Nel pancreas dei diabetici egli ha veduto (come del resto varii altri autori) un aumento delle cellule centroacinose, talvolta in numero tale da costituire tutto il tubulo. Questi elementi centrali però venivano molto facilmente eliminati e ne risultavano dei tubuli larghi, a lume chiaro. Oltre a ciò si notavano anche altre formazioni atipiche, molto diverse da quelle che ho descritto, più simili alla struttura dei dotti escretori.

Herzheimer (32) studiando la cirrosi pancreatica dei diabetici ha trovato in mezzo agli acini delle masse cellulari di tinta bruno - chiara (col metodo di Van Gieson) che per il modo di assumere i colori stavano fra le cellule secernenti e le insulari. Queste masse erano più grandi di un acino e non apparivano costituite da acini più piccoli; esse facevano la impressione di masse cellulari neoformate. Egli pure riscontrò una proliferazione delle cellule centroacinose.

Come ben si vede ed i tubuli pieni ed il disorientamento degli acini sono stati visti anche da altri autori; nessuno però, che io mi sappia, ha mai rivolto la sua attenzione in modo particolare a questa modificazione del parenchima, come pure nessuno la ha riscontrata con quella frequenza che a me fu dato di constatare. Perchè ciò sia avvenuto non potrei dire con precisione, molto probabilmente perchè sul materiale cadaverico la lesione è assai spesso mascherata da fatti necrotici e perchè nei suoi gradi meno avanzati può facilmente sfuggire ove non vi si porga la dovuta attenzione; questo accadde anche a me prima che due casi, in cui la trasformazione degli acini era singolarmente evidente, non attirasse la mia considerazione su certi punti che prima m'erano sfuggiti.

Resta ora a chiedersi in qual modo debba interpretarsi un'alterazione così singolare e spesso così profonda ed estesa del tessuto pancreatico. Io credo anzitutto che si possa escludere con sicurezza che si tratti di una lesione artificiale, dovuta a modificazioni cadaveriche o ad errori di fissazione, come, data la delicatezza, la suscettibilità del pancreas ai processi di autodigestione, potrebbe anche supporsi. Ora io penso di dover escludere senz'altro tale ipotesi, perchè ho riscontrato le anzidette modificazioni in pancreas fissati 24 ore dopo la morte nella stagione più fredda, mentre non le vidi in organi provenienti da cadaveri in preda ad avanzata putrefazione. Oltre a ciò la lesione era evidentissima in punti, in cui la conservazione e la fissazione del tessuto, per l'ottima colorabilità dei nuclei e del protoplasma, per l'assenza di raggrinzamento negli elementi e nel connettivo, potevano dirsi ineccepibili; del resto ho osservato lesioni analoghe anche in

pancreas di animali affetti da cirrosi tubercolare sperimentale sezionati subito dopo la morte, e fatti analoghi ai miei ha osservato pure il Reitmann nei pancreas di individui giustiziati. Infine non saprei come spiegare con alterazioni cadaveriche l' aumento del numero dei nuclei, le cariocinesi, l' aumento delle cellule a doppio a nucleo e degli elementi centroacinosi.

Non posso invece dire quanta parte possa avere l' autodigestione nella necrosi degli elementi disorientati, ma anche ciò non proverebbe altro se non che si tratta di cellule più labili, più soggette a mortificarsi sotto l' influenza di stimoli nocivi.

Ciò posto parmi che, l' interpretazione della detta lesione debba venir considerata da due punti di vista differenti e cioè riguardo al suo significato istologico e riguardo al patogenetico.

Per quel che riguarda il primo parmi che si debba pensare od all' una od all' altra di queste due ipotesi e cioè o di un ritorno allo stato embrionale, oppure di una trasformazione di acini in isole o di isole in acini.

Se noi ricordiamo che i tubuli e gli acini pancreatici si sviluppano da un tessuto primordiale (*Anlage*) solido, nel quale si ha solo più tardi un differenziamento degli elementi, noi vi troveremo molte analogie col processo da me descritto. Ciò tanto più ove si consideri che in questo differenziamento vengono a distinguersi le cellule secernenti più periferiche dalle centrali, di cui parte rimane appunto sotto forma di cellula centroacinosa e che secondo il Laguesse (pag. 707) questi elementi sono meno differenziati degli altri dal punto di vista secretorio, ma più attivi e perciò capaci di dar luogo ad una specie di rimaneggiamento delle cavità secernenti, costituendo un agente essenziale di tutti i cambiamenti di forma che si compiono nell' intima struttura della ghiandola. Ora nei miei casi si avevano appunto i zaffi pieni privi di lume ed aumento delle cellule centroacinose, ossia punti di analogia sufficienti per far credere realmente ad un ritorno delle cellule pancreatiche ad uno stato di minor differenziazione pel quale sono già passate nello sviluppo embrionale. E mi sembra che par-

lino nello stesso senso anche il disorientamento degli elementi quale regressione ad uno stato ancora più indifferente e la facilità della necrosi come indizio della labilità di queste cellule meno evolute e meno attive delle normali e sciolte, in parte almeno, dalla loro compagine fisiologica.

Come ho già detto si potrebbe anche pensare che queste modificazioni del parenchima non fossero che un' espressione del cosidetto *balancement* di Laguesse, ossia della continua e vicendevole trasformazione d' isole in acini e d' acini in isole di cui parla quest' autore. (V. pag. 149 e seg.). Ma si tratta anzitutto di un' ipotesi molto discussa e da alcuni (Diamare, Giannelli) (33) risolutamente negata; oltre a ciò, data e non concessa l' attendibilità di tale teoria, restano sempre contro tale supposizione i fatti seguenti: solo assai di rado ed in modo non certo ho visto dei tratti dai quali si potesse supporre che cumuli di cellule disorientate si trasformassero in isole; anche nei punti (dei quali dirò più avanti) in cui si poteva supporre che il parenchima si trasformasse in isole, si trattava sempre di acini normali, non di tubuli pieni ipertrofici; nelle modificazioni di cui io mi occupo la colorabilità del protoplasma non era modificata nel senso delle cellule insulari, e si aveva un aumento delle cellule centroacinose, estraneo ai fenomeni del *balancement.* La figura 69 del Laguesse somiglia veramente un poco ai primi stadii delle lesioni da me descritte, ma nulla ci prova che non si tratti delle lesioni stesse anzichè di una ricostruzione dell' acino come afferma l' istologo francese. Non parmi dunque che tale ipotesi ch' era pur necessario discutere, si debba accogliere, ma che sia più logico e più conforme ai fatti, di ritenere che si tratti d' un vero ritorno allo stato embrionale.

Mi pare assai più difficile di poter stabilire la patogenesi di questa lesione ossia, di precisare le cause che ne determinano la comparsa. Tutte le ricerche che io ho istituito finora in proposito su di un materiale abbastanza esteso, non mi hanno fornito alcun risultato sicuro e costante.

Posso anzitutto escludere che si tratti di una lesione specifica della cirrosi, inquantochè la ho trovata evidentissima

nel pancreas di soggetti il cui fegato aveva aspetto normale o non presentava quest'affezione. Così p. es. su 46 casi di cirrosi ho trovato questa lesione in 33, ossia nella proporzione del 71,7 0[0, mentre su 26 individui morti per affezioni differenti dalle cirrosi l'ho riscontrata in 15, ossia nella proporzione del 57,6 0[0. Come si vede si ha una percentuale un poco più forte nei cirrotici; però la differenza non è tanto cospicua da concedermi di trarne qualche conclusione sicura.

Quanto all'intensità dei fatti proliferativi, essi erano leggeri in 5 casi (33 0[0), modici in 10 (66 0[0) nelle forme diverse dalla cirrosi; invece nei cirrotici erano leggeri in 15 casi (45,4 0[0), modici in 44 (42,4 0[0), intensi in 4 (12,1 0[0); anche qui dunque non abbiamo alcun fondamento nemmeno per far un'ipotesi.

Ho voluto anche indagare se esistesse anche un rapporto tra la gravità del processo cirrotico nel fegato e la presenza o la assenza e la intensità dei fatti proliferativi nel pancreas.

Ho visto così che i fenomeni di proliferazione esistevano nel 60,9 0[0 dei casi di cirrosi avanzata e, più precisamente, erano intensi nel 9 0[0, modici nel 18 0[0, leggeri nel 37 0[0, assenti nel 31,8 0[0, invece nelle forme leggere erano presenti nell'80 0[0 dei casi, cospicui nel 10 0[0, modici nel 40 per cento, leggeri nel 30 0[0, assenti nel 20 0[0.

Perciò i fenomeni neoformativi sarebbero forse in media più notevoli nelle forme leggere che non nelle gravi, sebbene anche quì il fatto sia tutt'altro che costante e tutt'altro che suscettibile di una interpretazione patogenetica.

La spiegazione più naturale e più ovvia delle suaccennate modificazioni del tessuto pancreatico è certamente quella secondo la quale esse non rappresenterebbero che un tentativo più o meno riuscito, più o meno tipico, di rigenerazione del parenchima di fronte ad una sua parziale distruzione. Questa ipotesi sarebbe anche ravvalorata dal fatto che Reitmann accenna appunto a formazioni analoghe nella rigenerazione del pancreas e che anche in altri organi e specialmente nel fegato dei cirrotici, tali fatti sono più che comuni.

Io debbo però notare che non mi fu dato scorgere alcun rapporto costante e ben dimostrabile tra sclerosi e fatti proliferativi del pancreas; io ho riscontrato quest' ultimi là dove l'aumento del connettivo interstiziale mancava del tutto, mentre potevano esser leggeri o modici in casi di intensa sclerosi; i massimi gradi della proliferazione si notarono anzi in organi nei quali l' aumento del connettivo interstiziale era appena accennato; e anche in uno stesso pancreas, non ho potuto osservare alcuna relazione (come tanto spesso si osserva nel fegato) topografica tra l' uno e l' altro ordine di fatti.

Così pure non ho potuto riscontrare alcun rapporto costante e bene precisabile tra fatti proliferativi e fatti necrotici.

Si potrebbe supporre che i fenomeni di rigenerazione comparissero solo negli individui più giovani, come quelli le cui cellule hanno molto maggior attività proliferativa e che solo la diversa età degli individui fosse la causa delle contraddizioni ed incertezze cui sto accennando. Però, avendo rivolta la mia attenzione anche a questo fattore, ho dovuto constatare l'assenza dei fatti proliferativi in individui giovanissimi, anzi in bambini; la loro presenza in individui più che sessantenni; cade dunque del tutto anche tale supposizione.

Avevo studiato anche il peso del pancreas in rapporto colle lesioni istologiche, ma anche quì non ho potuto trovare una costanza di reperti atta ad illuminarmi; ho potuto notare soltanto un aumento molto spiccato di peso in una cirrosi pancreatica molto avanzata. Del resto data la grande varìabilità rispettiva della proporzione del connettivo e degli acini si capisce facilmente come il semplice criterio del peso non ci possa fornir molta luce e che in questi casi converrebbe imitare quanto ha fatto Bleichröder per la milza, determinandone il peso specifico.

Si potrebbe anche supporre che i fatti neoformativi fossero presenti solo nei casi a lento decorso, perchè solo in questi avrebbero avuto tempo sufficiente a costituirsi. Ora lo studio delle storie cliniche dei miei casi, ci dimostra che tali modificazioni del parenchima erano presenti in casi a decorso

rapido (pochi mesi) mentre mancavano od erano assai modici in altri in cui sintomi tipici di cirrosi volgare datavano almeno da 3 anni.

Io ho voluto infine vedere se la neoformazione pancreatica fosse spiccatamente più intensa in quei casi in cui le cellule epatiche fossero più gravemente ed estesamente alterate, in modo da poter supporre una specie di funzione vicaria tra pancreas e fegato, ma anche una analisi comparativa in questo senso non mi ha condotto ad alcuna conclusione dimostrativa. Debbo però dire che siccome ho visto dei fatti proliferativi molto evidenti nel pancreas di individui morti con degenerazione grassa acuta o cronica del fegato, siccome il parenchima epatico era leso in molti dei miei casi di controllo, in cui ho visto la solita lesione, così non credo sia ancora detta l' ultima parola su tale questione e mi riserbo anzi di eseguire in proposito alcune ricerche anatomiche e sperimentali, tanto più che si sà ancora assai poco sui rapporti reciproci tra pancreas e fegato.

Concludendo, in base a tutte le considerazioni suesposte, io non mi sento autorizzato ad affermare nulla di certo e di positivo riguardo alle condizioni che regolano e determinano la comparsa dei fatti di proliferazione e di disorientamento del parenchima pancreatico; credo invece che sia stato opportuno di richiamare l' attenzione degli studiosi sopra questo fatto poco noto, ma certo tutt' altro che privo d' importanza per la patologia ancora tanto oscura della ghiandola pancreatica. Probabilmente ricerche embriologiche e sperimentali potranno contribuire a portare un po' di luce in proposito.

Isole di Langerhans. Io non ho mai potuto vedere lesioni sclerotiche delle isole, come sono state descritte da varii autori ed anche recentemente da Reitmann. Nei casi di sclerosi diffusa più grave, era talora abbastanza ispessita la sottile capsula connettiva che circonda per lo più tali formazioni, erano pure un poco più grossi che di norma i setti connettivi intrainsulari, però non ho mai potuto vedere che ciò portasse ad una distruzione apprezzabile degli elementi dell' isola stessa.

Ho potuto vedere nelle isole dei fatti di necrosi, ma *esclusivamente* nei casi in cui *tutto* il parenchima appariva necrotico, dimodochè è lecito ritenere si trattasse di un processo auto-digestivo cadaverico, senza importanza patologica. Del resto talora ho potuto osservare che le isole erano meglio conservate dal parenchima secernente in casi di necrosi parziale dell'organo.

Quanto all' ipertrofia delle isole segnalata nella cirrosi da Carnot ed Amet, debbo dire di aver riscontrato in un caso di cirrosi avanzata una formazione che aveva tutti i caratteri istologici di un' isola di Langerhans e che era certamente ipertrofica perchè era lunga circa 2 millimetri e perciò visibile ad occhio nudo. Però il fatto non è certo specifico della cirrosi epatica, giacchè Herzheimer ha visto isole anche più grandi (fino a 4 mm.) in una sclerosi diabetica del pancreas). Il caso in questione non presentava del resto alcuna particolarità speciale, anzi le altre isole erano piccole e poco numerose.

Nelle altre osservazioni ho visto ora isole piccole e scarse, ora grandi ed in buon numero sempre senza rapporto costante con altri fattori. E' tale e tanta la variabilità di questo elemento anche nei varii tratti di uno stesso pancreas, è tale la difficoltà che gli autori, che se ne sono occupati a proposito del diabete, hanno trovato nello studiarne il numero e le dimensioni, che io non mi sento in caso di concludere (salvo che pel caso suaccennato in cui la cosa parmi indiscutibile) se realmente si abbia o no una ipertrofia delle isole nella cirrosi epatica; certo, se il fatto esiste esso non è costante.

Quanto poi alla questione, tanto complessa e tanto discussa, se il parenchima possa trasformarsi in isole io posso dire soltanto questo:

E' indiscutibile che in un certo numero di casi (9 su 46) ho visto delle figure le quali accennavano ad una trasformazione di parenchima secernente in isole e cioè: acini in cui qualche cellula presentava il protoplasma chiaro, contatto diretto di acini con formazioni d' aspetto insulare, acini isolati in mezzo alle formazioni stesse (v. fig. 4) ossia dei fatti analoghi a quelli già constatati da Herzheimer. Però la difficoltà

della questione, la facilità con cui si è indotti in errore dalle così dette figure di passaggio, la facilità con cui le cellule dagli acini subiscono un processo di sdifferenziamento, l'impossibilità di avere su materiale cadaverico dei dati citologici differenziali, mi costringono ad essere molto riservato ed a non pronunciarmi su questo oscuro argomento.

Lesioni della milza.

Nello studio delle alterazioni spleniche della cirrosi epatica io mi sono occupato sopra tutto della esistenza e della rispettiva proporzione dei fatti di sclerosi (dei follicoli o della polpa) e degli eventuali fenomeni di iperplasia della polpa stessa. Sono questi infatti i lati più discussi della questione, quelli che possono avere maggior importanza sia riguardo alla patogenesi della cirrosi, sia rispetto ai suoi eventuali rapporti colla malattia di Banti. Però in alcuni casi non ho mancato di studiare specialmente su preparati eseguiti per strisciamento, le modificazioni più minute degli elementi splenici.

Su 28 milze di cirrotici da me studiate non ho trovato nessuna lesione e specialmente nè stasi sanguigna, nè sclerosi dei follicoli o della polpa solo in 4, ossia nella proporzione del 14,2 0/0; esistevano solo stasi sanguigna in 7 (25 0/0), solo fatti di sclerosi in 6 (21,4 0/0); stasi sanguigna e fatti di sclerosi in 11 (39,2 0/0). Rispetto alla gravità del processo cirrotico nel fegato, queste lesioni spleniche erano distribuite come segue: su 14 casi di cirrosi avanzata con ascite, in uno solo (7,1 0/0) mancavano le lesioni spleniche, la sola stasi era presente in 3 (21,4 0/0), la sola sclerosi in 4 (28,5 0/0), stasi e sclerosi erano associate in 6 (42,8 0/0). Su 12 casi di cirrosi leggera ed incipiente, senza ascite, si aveva assenza di lesioni spleniche in 3 (25 0/0), sola stasi pure in 3 (25 0/0), sola sclerosi solo in 2 (16,6 0/0), stasi e sclerosi in 4 (33,3 p. cento).

Si avrebbe dunque lieve prevalenza dei fatti sclerotici nelle forme avanzate in paragone alle incipienti, mentre in

quest' ultime sarebbe più frequente l' assenza di lesioni spleniche.

Ho voluto anche indagare quali rapporti corressero tra il peso della milza e le lesioni istologiche di quest'organo e ho potuto constatar quanto segue: Solo in 3 casi il peso della milza sorpassava il chilogrammo; in uno di essi prevaleva di gran lunga la congestione associata alla sclerosi trabecolare, mentre i follicoli presentavano solo leggerissime ed incipienti lesioni sclerotiche; si trattava di forma a decorso piuttosto lungo, in individuo che negava di esser bevitore; in un secondo caso, oltre alla congestione vi erano anche fatti sclerotici nelle trabecole e nei follicoli, ma l' individuo era stato malarico, nel 3° vi era scarsa congestione, ma erano cospicui invece la sclerosi dei follicoli e l'ispessimento del reticolo senza produzione di fibroblasti, oltre ad una quantità di elementi d'origine midollare (polinucleati, mononucleati grandi, forme di passaggio) nei capillari della polpa; sfortunatamente la storia clinica, ch'io non potei raccogliere, presentava gravi lacune nell'anamnesi ed io perciò non sono in grado escludere che non possa essersi trattato di di una vera malattia di Banti; lo stesso devo dire di un' altra cirrosi splenomegalica in cui ho pure trovato lesioni analoghe, specialmente nel follicoli. — Nelle milze al disopra di 500 gr. ho trovato l' associazione della stasi colla sclerosi; per lo più la stasi era intensa, la sclerosi leggera; in uno di tali casi (in cui certo e per la chiara etiologia alcoolica e per l'assenza di uno stadio anemico nell'anamnesi non si trattava di malattia di Banti) v'era sclerosi cospicua e dei follicoli e dei cordoni della polpa. Negli altri casi con peso tra i 200 ed i 500 gr. in 7 vi era soltanto stasi sanguigna, in 2 solo scleresi (però limitata ai follicoli) in 4 congestione e sclerosi, ma con notevole prevalenza della prima essendo la sclerosi incipiente, lievissima e limitata ai follicoli. Nei casi con peso inferiore ai 200 grammi ho trovato 2 volte assenza di ogni lesione, 2 volte congestione, 1 lievissima ed incipiente sclerosi follicolare.

Non ho potuto riscontrare alcun raporto costante tra il peso della milza e quello del fegato, poichè a fegati molto

piccoli (poco sopra il chilogramma) corrispondevano talora milze molto grandi (oltre il chilogramma), e viceversa, mentre poi si avevano tutte le gradazioni possibili negli stadii intermedii.

Ho notato invece una certa proporzione diretta nell' intensità dei fatti sclerotici tra pancreas e milza, nulla di costante in riguardo ai fatti proliferativi nel parenchima pancreatico.

Quanto all'aspetto istologico di tali lesioni devo dire che la congestione mi si presentò per lo più molto intensa e coi caratteri già descritti dall'Azzurrini e cioè con una distensione spesso enorme delle lacune sanguigne della polpa fino ad arrivare ai focolai apoplettiformi con rarefazione corrispondente degli elementi splenici ed anche (naturalmente in grado minore) di quelli dei follicoli e grande scarsezza di cellule nucleate.

Non ho invece potuto notare quei fatti di emolisi e di ingrossamento apparente del reticolo per deposizione di pigmento ematico attorno alle sue maglie, che sono stati descritti da quest'autore e che simulerebbero l'ispessimento del reticolo: in un solo caso ho visto, sopra tutto attorno alle arterie follicolari, abbondante pigmento ocraceo, ma si trattava di un individuo in cui vi erano state emorragie gastriche e perciò questi fatti non possono venir messi in rapporto diretto colla cirrosi; lo stesso debbo dire dell' emolisi splenica in un caso di cirrosi incipiente associata ad anemia perniciosa.

Ho potuto constatare anch' io, come l' Azzurrini, un ingrossamento frequente, ma non costante della capsula e dell'apparato trabecolare, con neoformazione corrispondente di fibre elastiche che seguivano lo sviluppo del connettivo, in modo però che la neoformazione connettiva precedeva sempre l'elastica; più interessanti sono però le alterazioni dell'apparato follicolare e del reticolo splenico.

In un buon numero di casi (circa nei 2[3 del numero totale) si avevano dei fatti di sclerosi nell'apparato follicolare, e cioè un aumento del connettivo circostante alle arteriole centrali dei follicoli con scomparsa progressiva degli elementi

linfoidi dei follicoli stessi ed ispessimento del reticolo intrafollicolare nei casi meno avanzati.

Talvolta questo processo si associava ad endoarterite follicolare, talvolta (anzi più spesso) l'endoarterite mancava completamente. Il processo era per lo più poco avanzato, per quanto evidente, ma in qualche caso si arrivava fino alla completa scomparsa di buona parte dei corpuscoli Malpighiani; come ho già detto, in qualcuno di questi casi più avanzati non si poteva escludere la malattia di Banti, ma in qualche altro i dati clinici ed anamnestici facevano respingere assolutamente la ipotesi di tale forma morbosa. In tali casi si aveva anche un ispessimento semplice, molto evidente e molto diffuso del reticolo della polpa.

Quanto alla polpa stessa debbo dire intanto che, perfettamente d'accordo coll'Azzurrini, anch' io non ho mai veduto quei fatti di iperplasia sui quali ha tanto insistito l'Oestreich e che io, come l'Azzurrini stesso, giudicherei pure dipendenti da processi infettivi (pneumonite, erisipela) che complicavano la cirrosi; mancavano infatti tali lesioni della polpa precisamente in quei casi dell'autore te desco, in cui mancava ogni complicazione con malattie infettive. Molto spesso invece ho visto, come già accennai, un'atrofia, o, per lo meno, una rarefazione degli elementi della polpa causata dall' intensa congestione. Del resto ho trovato anch'io parecchi degli elementi descritti recentemente da varii autori nelle milze dei cirrotici, e cioè dei megacariociti (che il *Verson* (34) ha trovato anche nelle milze normali) e degli elementi a protoplasma basofilo, bene tingibile sopra tutto coll' Unna-Pappenheim, che corrispondono verosimilmente alle *pseudoplasmacellule* di *Foà* (35); ho visto pure talora numerosi elementi della serie mieloide, senza poter decidere però se si trattasse di elementi migrati o di cellule d'origine splenica; propenderei però per la prima ipotesi inquantochè non li ho mai visti nella polpa, ma solo nei capillari. In qualche caso ho visto pure dei fatti abbastanza evidenti e diffusi di leucolisi.

Riassumendo i fatti sovraesposti possiamo dire che nella milza dei cirrotici manca l' iperplasia della polpa e che il

tumore splenico in questa malattia è dato in grandissima parte dalla stasi sanguigna e solo in un numero limitato di casi da fatti di sclerosi, ove se ne eccettui l' ipertrofia dell' apparato trabecolare che è ammessa da tutti, negli stadii più avanzati della lesione. E' certo che anche un tumore splenico considerevolissimo (peso di oltre 1 kilogramma) può esser dato dalla semplice stasi, come parmi anche di aver dimostrato che tumori splenici abbastanza considerevoli possono dipendere in gran parte dalla sclerosi anche dove la forma di Banti deve assolutamente venir esclusa. In genere i fatti dovuti alla semplice stasi predominano di gran lunga sui fatti dovuti all'aumento del connettivo; quest'ultimi quando esistono sono per lo più associati ai primi, più di rado si possono constatare isolati. In un certo numero di casi esistono lesioni dei follicoli assolutamente analoghe a quelle della malattia di Banti tipica e ciò anche dove mancano la arterosclerosi generalizzata e l'endoarterite delle arterie follicolari, come pure ho potuto constatare in cirrosi epatiche classiche per sintomi e decorso una evidente fibroadenia della polpa splenica; cioè possono esistere nelle milze dei cirrotici delle lesioni analoghe a quelli che si credono da molti specifiche della forma morbosa descritta dal Banti.

Come possono venir interpretati questi fatti? In primo luogo dobbiamo ripetere che la lesione più frequente e più caratteristica della milza nella cirrosi epatica, è data dalla stasi; basta dunque il fattore meccanico a spiegarci il tumore splenico nella maggior parte delle cirrosi; e di fronte a tale constatazione istologica, oramai sicuramente ravvalorata dallo studio di circa una cinquantina di casi (quelli di Azzurrini ed i miei) esaminati coi moderni metodi d' indagine, hanno poco valore le congetture fatte da diversi autori (e recentemente da *Chauffard* (36) e da *Bleichröder* (37)) riguardo alla sproporzione tra il tumore splenico e l' intensità del processo cirrotico nel fegato e le differenze macroscopiche tra le milze dei cirrotici e le milze da stasi nei cardiaci. Infatti da un lato il Bleichröder stesso non potuto constatare nessun carattere istologico ben netto atto a carat-

terizzare la milza dei cirrotici, dall'altro io ho potuto vedere come la distensione delle lacune della polpa fosse presente in milze dei pesi più svariati, senza che sempre i fatti concomitanti di sclerosi valessero a spiegare le differenze nel peso dell'organo.

E' facile pensare del resto come il grado della cirrosi, l'ostacolo al circolo epatico, possano non esser le sole cause meccaniche della stasi splenica, ma che convenga mettere in giuoco altri fattori come p. es. eventuali lesioni della vena splenica, che diminuiscano l' afflusso sanguigno dal viscere, fatti di fibrosi peritoneale che stenosando le arterie che vanno alla milza ne ostacolino l' irrorazione sanguigna, ispessimento della capsula che (come fu già constatato dall'Azzurrini) impedisca l'espansione del viscere. Sono tutte cause tanto facili e frequenti, quanto poco studiate. E, se mi si permette un paragone, chi si sognerebbe di negare che il momento meccanico sia il fatto dominante nei fenomeni di scompenso cardiaco malgrado che ora prevalga la stasi polmonare, ora l'epatica, ora gli edemi agli arti inferiori? Esistono anche qui delle cause individuali che non siamo autorizzati a trascurare nella spiegazione del vario grado della stasi splenica nella cirrosi epatica. Del resto, come risulta da un lavoro recentissimo di *Bariè* (28), negli stessi cardiaci (naturalmente senza cirrosi epatica) la milza può presentare le dimensioni più varie (da 80 ad 860 gr. nei casi non complicati) senza che le lesioni istologiche abbiano un quadro diverso da quello della semplice stasi sanguigna.

Non posso invece confermare pienamente le idee della scuola patologica fiorentina, così benemerita di questi studii, riguardo all'assenza di lesioni sclerotiche dei follicoli e del reticolo nella cirrosi epatica volgare e perciò mi sembra che, dal punto di vista *puramente istologico*, si possa non ammettere la specificità delle lesioni spleniche della malattia di Banti.

Io non credo però che ciò scuota minimamente la compagine clinica ed anatomica di questa sindrome, poichè io ho trovato le lesioni follicolari solo nei casi di cirrosi avanzata, mai nelle forme incipienti o tutt' al più come esito di una

endoperiarterite verosimilmente ateromatosa e perciò indipendente dal processo cirrotico; noi sappiamo invece che nella malattia di Banti le lesioni iniziali sono le spleniche e dovremo perciò differenziare nettamente da questa forma morbosa e riporre nelle cirrosi volgari tutti quei casi nei quali per la forte sproporzione tra le lesioni epatiche avanzate e le spleniche incipienti si abbia la prova anatomica di un rapporto cronologico inverso. Per conseguenza quanto io ho constatato non è affatto contrario alla geniale concezione nosografica del patologo fiorentino; serve anzi a differenziare alcuni casi a lesioni fibroadeniche iniziali della milza e con cirrosi epatica avanzata dalle forme genuine di malattia del Banti.

Quanto alla causa di tali sclerosi follicolari, poco io posso dire: l'origine nettamente arteriosa del processo fa pensare che si tratti probabilmente dell'azione spiegata da principii tossici provenienti dalla grande circolazione e che possono forse essere in relazione più o meno diretta colla diminuita funzionalità epatica. Forse anche uno studio comparativo delle lesioni della milza con quelle dell' intestino, del peritoneo, della vena splenica, potrà recare un poco di luce in proposito e spiegare quei casi in cui la lesione splenica era molto più avanzata, che costituiscono dei veri anelli di transizione colla forma classica di cirrosi da splenomegalia e che ci danno ragione delle molte osservazioni atipiche o fruste che sono state poste in tale categoria. Certo conviene escludere che la semplice stasi possa produrre tali lesioni, giacchè nè l' Azzurrini ne parla nel suo lavoro già più volte citato ed in cui descrive pure gli ultimi stadii della stasi splenica da cirrosi, nè il Gaukler (39) ha mai potuto constatare fatti di sclerosi nelle milze di asistolici da lui esaminate.

Come chiaramente risulta da questa lunga esposizione di fatti, nè le lesioni pancreatiche, nè le spleniche possono in nessun modo dirsi caratteristiche e specifiche della cirrosi epatica; infatti esse si possono ritrovare anche in altre forme morbose, non sono costanti nella cirrosi (salvo la stasi splenica che è certamente conseguenza e non causa della malattia epatica) nè vi è alcuna proporzione tra l' intensità del pro-

cesso epatico ed il grado od anche la presenza delle lesioni della milza. Perciò è logico ammettere che le dette lesioni sieno sempre conseguenza o della cirrosi stessa o di altre cause che possono avere rapporti diretti od indiretti colla malattia epatica od anche non averne affatto. Mi preme di mettere in rilievo queste considerazioni perchè recentemente si è andata accentuando una tendenza secondo la quale, la cirrosi sarebbe espressione più di condizioni generali dell'organismo che di un processo locale del fegato; così Klippel e Lefas ritengono che la cirrosi non sia se non l'espressione di una malattia che colpisce primitivamente e contemporaneamente il fegato, la milza, il pancreas, le ghiandole gastro-intestinali; Bleichröder assimila addirittura la cirrosi epatica alle malattie del sangue. Tale concezione è certo seducente, qualche fatto preso isolatamente sembra giustificarla ed io stesso ero assai disposto ad adottarla in base ai miei primi reperti sul pancreas. Ora, di fronte ai fatti ed alle considerazioni suesposte, i quali ci provano come la lesione tipica e costante della cirrosi *risieda soltanto ed unicamente nel fegato*, parmi logico il ritenere che qualunque possa essere l'etiologia della cirrosi è unicamente il fegato che noi dobbiamo ritenere sede del processo anatomico delle forme classiche di Laennec, e ciò tanto più in quanto oggi si sa che le alterazioni degli organi ematopoietici cui il Bleichröder dà tanta importanza, si possono trovare anche all'infuori delle malattie del sangue propriamente dette, ed anzi sono relativamente frequenti anche in varii processi infettivi.

Concludendo:

Il pancreas dei cirrotici presenta molto spesso lesioni del connettivo interstiziale e lesioni del parenchima.

Le lesioni interstiziali consistono in un aumento più o meno cospicuo del connettivo perilobulare e periacinoso, con scarsi fatti infiammatorii; nei gradi più avanzati si ha distruzioni di acini, ma non di isole.

Le lesioni del parenchima consistono in fatti di necrosi (certo dovuta in parte ad autodigestione) ed in fatti proliferativi. Questi ultimi cominciano con un aumento delle cellule

centroacinose e con una ipertrofia degli acini ed arrivano ad un disorientamento del parenchima che spesso termina colla necrosi. Si tratta verosimilmente di un ritorno allo stato embrionale, senza però che si possano stabilire la patogenesi e le condizioni che determinano tale proliferazione.

Non esiste alcun rapporto costante tra l'intensità delle lesioni pancreatiche (sia sclerotiche che proliferative) ed il grado cui è arrivato il processo cirrotico nel fegato.

Le lesioni della milza nella cirrosi consistono fondamentalmente in una stasi sanguigna più o meno avanzata; nelle cirrosi più gravi si può avere anche una sclerosi dei follicoli analoga a quella della malattia di Banti, ma per lo più assai meno cospicua; è facile la distinzione con quest' ultima forma morbosa, perchè nella cirrosi di Laennec, le lesioni spleniche sono quasi sempre assai meno spiccate delle epatiche.

Non vi è sempre proporzione tra l'intensità delle lesioni epatiche e quella delle spleniche.

Nè le alterazioni pancreatiche, nè le spleniche sono caratteristiche della cirrosi, ma si possono trovare in individui morti di varie altre affezioni; così pure esse sono frequenti, ma non costanti nella cirrosi stessa.

Questo carattere contingente di tali lesioni depone fortemente contro l'ipotesi che la cirrosi sia non un' affezione locale del fegato, ma l'espressione di alterate condizioni anatomiche di tutto l'organismo.

Ferrara - Settembre 1907.

BIBLIOGRAFIA

1) *Friedreich - Chvostek - Hansemaun - Rodionow*, citati da D' Amato e da Pirone.

2) *Dieckhoff.* — Festschrift f. Thierfelder. Leipzig, 1895, citato da Steinhaus.

3) *Kasahara.* — Ueber das Bin legewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. Virchow's Archiv. Bd. 143-1896.

4) *Pusinelli.* — Berlin, Klin, Woch. 1896, N. 26-27 citato da Steinhaus.

5) *Kretz.* — Beiträge zur Klin. Med. u. Chir. 1896, N. 15, citato da Steinhaus.

6) *Klippel.* — Le pancrèas infectieux. Arch. gén. de méd, 1897, n. 11.

7) *Wille.* — Mittheil. aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten, 1897, Bd. 1. citato da Steinhaus.

8) *Naunyn.* — Der Diabetes mellitus. Nothnagel's Handb. S 48, citato da Steinhaus.

9) *Guillain.* — Revue de Médecine, XX, 9. 1900.

10) *Borst.* — Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden. Bergmann, 1902. Bd. 2. S. 567.

11) *Steinhaus.* — Ueber das Pankreas bei Lebercirrhose. Deutsches Arch. f. Klinische Medicin. Bd. 74. H. 5, 6. 1902.

12) *Klippel et Lefas.* — Le pancréas infectieux Arch. gèn. de mèd 1897, n. 11.

13) *D'Amato.* — Il pancreas nella cirrosi volgare del fegato. Riforma medica 1903, n. 36-37.

14) *Pirone.* — Chronische Entzündung des Pankreas und Cirrhose der Leber. Wiener Med. Woch. 1903, n. 22-22.

15) *Ghedini.* — Contributo all' anatomia patologica del pancreas. Riforma medica 1904, p. 933.

16. *Bleichröder.* — Ueber Lebercirrhose und Blutkrankheiten. Virchow's Archiv. Bd. 177, N. 3, S. 460, 1904.

17) *Carnot et Amet.* — De l' hypertrophie des ilots de Langerhans dans les hèpatites alcooliques. Comptes Rendus de la Societé de Biologie, 1906, I, pag. 115.

18) *Azzurrini.* — Contributo allo studio delle alterazioni spleniche nella cirrosi epatica-Sperimentale, anno 56, f. 5.° - 6.°, 1902.

19) *Oestreich* — Die Milzschwellung bei Lebercirrhose Virchow's Archiv. Bd, 142, 1895.

20) *Sieveking*. — Zur pathologischen Anatomie der atrophischen Lebercirrhose. Centralbl. f. Allg Pathol. 1894, n. 24-25, citato da Azzurrini
21) Sperimentale 1905, pag. 638-40.
22) *Bleichröder*, loco citato, pag. 444-48.
23) *A. M. Luzzatto*. — Rivista Ven. di sc. Med. 1904.
24) *Lemoine et Lannois*. — Arch. de méd. experim. 1891. citato da Gellé
25) *Gellé*. — Contribution à l' étude des lésions du pancréas dans le diabéte pancréatique. Thèse de Lille, 1905, p. 121
26) *Stangl*. — Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 35, S. 481 citato da Laguesse.
27) *Marchioni-Daddi*. — Ricerche sul grasso nel pancreas. - Sperimentale, 1905, f. I.
28) *Laguesse*. — Le pancréas. Lyon. Stork, 1906, p. 272.
29) *Klippel*. — Le pancréas infectieux. Arch. gén. de médecine, 1897, n. 11.
30) *Tiberti*. — Sulle minute alterazioni del pancreas dovute alla legatura del dotto di Wirsung. - Sperimentale, 1902, f. III.
31) *Reitmann*. — Beiträge zur Pathologie d. menschlichen Bauchspeicheldrüse. Zeitsch. f. Heilkunde. Bd. 26 (neue Folge Bd. VI, 1905). Abth. f. pathol. Anatomie.
32) *Herzheimer*. — Ueber Pankreascirrhose (bei Diabetes). Virchow's Archiv. Bl. 183, N. 2, 1906.
33) *Giannelli*. — Contributo allo studio dello sviluppo del pancreas nei mammiferi. Ferrara, Bresciani, 1907.
34) *Verson*. — Sulla distribuzione e sui rapporti dei megacariociti. Atti della Soc. ital. di Patalogia, IV Riunione, Pavia 1907, p. 210.
35) *Foà* — Contribuzione alla conoscenza degli elementi costitutivi della milza, ibid., p 193.
36) *Chauffard*. — Des hépatites d' origine splénique. Sem. méd. 1899, n. 23.
37) *Bleichröder*. — l. c., p. 447.
38) *Barié*. — La rate dans les cardiopathies organiques Presse Médicale, 1907, n. 19.
39) *Gauckler*. — De la rate les dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate. Th. de Paris 1905. Citato da Barié.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

FIG. 1ª. — Acino pancreatico ipertrofico — Van Gieson — Koristka $\frac{1}{12}$ oc. 3.

FIG. 2ª. — Disorientamento delle cellule pancreatiche. — Van Gieson. — Stesso ingrandimento.

FIG. 3ª. — Proliferazione delle cellule centroacinose. — Unna-Pappenheim. — Stesso ingrandimento.

FIG. 4ª. — Presenza di acini in mezzo ad un' isola di Langerhans. — Van Gieson. — Stesso ingrandimento.

LIT. SUCC. THUMB BOLOGNA

Dr Franco ad nat. pinx. 1907